Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Bürger.

Zur Frage der Kreislaufwirkung des Insulins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 16. Dezember 1937

von

Gertrud Böse

aus Hagen-Haspe i. W.

Bonn 1938.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Bürger.
Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Zur Frage der Kreislaufwirkung des Insulins.

Über die Kreislaufwirkungen des Insulins sind in der Literatur häufig und nach den verschiedensten Richtungen hin Mitteilungen gemacht. Die Auffassung, daß das Insulin eine dauernde Gefahr für den Kreislauf bedeutet, wird heute wohl von den meisten Autoren abgelehnt, da man bei Überdosierung von Insulin durch rechtzeitige Unterbrechung des Schocks mit Traubenzucker völlige Besserung der Kreislaufverhältnisse sieht.

Doch ist bekannt, daß bei zugrunde liegenden Herzleiden eine lebensbedrohliche Insuffiziens auftreten kann, wie sie Reinwein [1]) mitteilt. Auch Gigon und Staub [2]) warnen vor Insulinanwendung bei Herzkranken. Gigon hat sogar einen Exitus beobachtet.

Im allgemeinen sind aber die Kreislaufwirkungen des Insulins reversibel. Es ist nun die Frage, ob es sich dabei 1. um direkte Insulinwirkung auf die Kreislauforgane handelt, in dem Sinne, daß das Insulin direkt einmal auf den Herzmuskel oder auf die peripheren Gefäße einwirkt, oder ob es sich 2. um eine indirekte Wirkung durch die Hypoglykämie handelt, denn jede Zelle, also auch das Vasomotorenzentrum, ist in der Funktion abhängig von einem gewissen Zuckergehalt.

Für eine direkte Schädigung des Herzmuskels sprechen viele Beobachtungen am EKG, wo ziemlich einheitlich eine Veränderung der Nachschwankung in Form der Inversion beschrieben wird. (E. Schönbrunner) [3]). Das gleiche teilen

1) Deutsch. med. Wo. 1929 Nr. 23.
2) Klin. Wo. 1923 Bd. II, 1670.
3) Med. Klin. 31, 2. 1935.

Schäffer, Bucka und Friedländer[4]) mit, die die Abflachung von T und eine Frequenzzunahme unabhängig von der Blutzuckerhöhe sahen. Daneben fanden sie aber auch Veränderungen (Verlängerung der QRS Gruppe, Verkleinerung und Spaltung von P, Kammersystolenausfälle und extrasystolische Arrhythmien), die streng an die Hypoglykämie gebunden waren. Alle diese Veränderungen bedeuten eine Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzens, schwinden aber wieder vollkommen, wenn der hypoglykämische Zustand ausgeglichen ist.

Man hat die direkte Wirkung des Insulins auf den Herzmuskel auch auf dem Wege über die Coronararterien gesucht, denn Hochrein[5]) schreibt dem Insulin direkte vasokonstriktorische Wirkungen auf die Coronargefäße zu. Auch hat man Fälle von Angina pectoris nach Insulinbehandlung beobachtet. (Büdinger, Parsonnet, Aaron und Hyman u. a.)[6]) und Fälle von plötzlichem Herztod (v. Noorden und Isaak).[7])

Auch die Vaguswirkung des Insulins ist vielfach diskutiert. Aber nach Schönbrunner ist die EKG-Veränderung nach Insulin durch Atropin oder Vagusdurchschneidung unbeeinflußbar.

Manche Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß ein gewisser Antagonismus zwischen dem Insulin und dem sympathicotropen Adrenalin besteht, der aber noch sehr ungeklärt ist. Es ist allgemein bekannt, daß hypoglykämische Zustände durch Adrenalininjektionen kompensiert werden können. Auch Sakel[8]) hat seine schizophrenen Patienten, die er mit tiefen Insulinschocks behandelte, mit Adrenalin aus ihrem Coma

---

4) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 57, 1927.
5) Koronarkreislauf, Berlin 1932. zit. nach Schönbrunner.
6) zit. nach Schönbrunner.
7) Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1927, zit. nach Schönbrunner.
8) Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie, Wien 1935.

wecken können. Im Tierversuch konnte Kusnetzow[9]) nachweisen, daß bei Durchströmung der Nebennieren mit Pankreasflüssigkeit eine vermehrte Adrenalinsekretion stattfand. Baráth[10]) sah in der Blutzuckerwirkung des Adrenalins einen Ausdruck der Reizbarkeit der die Leber versorgenden sympathischen Nerven und der Ansprechbarkeit der Leberzellen. Nach Csepai und Fernbach[11]) setzt Insulin die Adrenalinempfindlichkeit des Körpers, die ein Ausdruck der vegetativen Erregbarkeit ist, herab. Brems und Holten[12]) nehmen eine zentrale Reizung durch die Senkung des Blutzuckers an, die zur Adrenalinausschüttung führt mit konsekutiver Blutdruckerhöhung. Wie von Brems und Holten, so ist von vielen Seiten die Hypoglykämie als solche für die Kreislaufänderungen verantwortlich gemacht und die Myocardschädigung auf einen gestörten Muskelstoffwechsel des Herzens bezogen. Permeabilitätsänderungen spielen dabei wohl auch eine Rolle.

Als letztes ist die periphere Wirkung des Insulins zu berücksichtigen. Nach den Untersuchungen von Bürger und Kramer[13]) ist der Angriffspunkt der Insulinwirkung vor allem der Muskel. Das Insulin beschleunigt die Fixation der im Blute kreisenden Kohlehydrate an die Muskulatur, und bei einer größeren Durchblutung, wie sie in der Arbeit stattfindet, sahen sie eine weit bessere Ausnutzung der Insulingaben.[14]) Nun kann aber auch dem Handelsinsulin direkt eine gefäßerweiternde Wirkung zukommen, wie sie Santenoise und Mitarbeiter[15]) feststellten.

---

9) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 45, 1925.
10) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 45, 1925.
11) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 60 1928.
12) Acta med. scand. (Stockh.) 72, S. 571, 1929, zit. nach Vömel.
13) Bürger und Kramer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 61, S. 449, 1928.
14) Bürger und Kramer, Kli. Wo. 1928, S. 745.
15) zit. n. Gaddum und Dale, gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig 1936.

Die Art der Einwirkung des Handelsinsulins auf den Kreislauf ist in der mannigfachsten Weise beschrieben worden. Man findet in der Literatur Mitteilungen über blutdrucksenkende Eigenschaften ebenso wie über blutdrucksteigernde, daneben Frequenzsteigerungen sowie -verlangsamungen und schließlich solche Berichte, wo keinerlei Kreislaufwirkung festgestellt wurde.

Diese verschiedenen Ergebnisse hängen wohl zum Teil mit der Größe der Dosis, mit der Art der Einverleibung, und z. T. auch mit den benutzten Insulinpräparaten zusammen. Durch zahlreiche Untersuchungen ist festgestellt, daß die im Handel befindlichen Insuline mehr oder weniger von Begleitsubstanzen verunreinigt sind, die je nach dem technischen Herstellungsverfahren verschiedener Natur sind. Gley und Kisthinios[16]) fanden, daß manche Insulinpräparate blutdrucksenkende Eigenschaften haben, die nach den Ergebnissen von Kraut, Frey und Werle[17]) auf den Gehalt an Kallikrein bzw. Padutin zurückzuführen sind. Garrelon und Santenoise[18]) stellten aus verschiedenen Insulinpräparaten einen Stoff her, der eine Zunahme des oculocardialen Reflexes (Herzverlangsamung bei Druck auf den Augapfel), eine Puls- und Atemverlangsamung und langsames Absinken des Blutdrucks bewirkte. Diese Wirkung beruht auf einer erhöhten Tätigkeit des parasympathischen Nervensystems und ist durch Atropin aufzuheben. Aus dem Grunde sahen sie ihn als spezifisches Hormon an, das den Vagustonus kontrolliert, und nannten ihn Vagotonin, das grundsätzlich verschieden ist von dem Padutin Frey's und dem Angioxyl Gley und Kisthinios', die die Gefäße erweitern.

Eine Reihe von Unstimmigkeiten in den bis dahin veröffentlichten Ergebnissen sind auf diese Verunreinigung zu-

16) Wien. klin. Wo. 1930, Nr. 30.
17) Hoppe Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 189, 97, 1930.
18) zit. n. Gaddum und Dale, s. Anm. 15.

rückzuführen. Das blutzuckersteigernde Glukagon, das von Bürger und Brandt[19]) im Handelsinsulin entdeckt und dargestellt ist, gehört auch zu diesen Begleitsubstanzen, denen unter Umständen eine Kreislaufwirkung anhaften könnte. Sie haben aber nur in vereinzelten Fällen am Kaninchen eine geringe Blutdrucksteigerung sehen können. Eine Verunreinigung des Insulins durch Adrenalin ist ganz auszuschließen, da Bürger und Brandt mit der empfindlichen Eisenchloridprobe niemals Adrenalin nachweisen konnten.

Auf diese Nebenwirkungen hin hat Vömel[20]) eine Reihe der heute gebräuchlichen technischen Insuline am Kaninchen geprüft und dabei keinerlei Kreislaufänderungen feststellen können trotz des Blutzuckerabfalls um 56 mg %. Er hat allerdings nur geringe Dosen gewählt und sorgfältig einen Schock vermieden. Solange sich also die Dosierung in therapeutischen Grenzen hält, ist keine Schädigung der Zirkulation zu befürchten, wie sie bei Verunreinigung mit adrenalinähnlichen Stoffen oder mit blutdrucksenkenden Stoffen, wie Angioxyl, Padutin oder Vagotonin, zu erwarten wäre.

Ganz anders wird es, wenn man die therapeutische Grenze überschreitet, bis es zu dem typischen Insulinschock mit Hungergefühl, Schweißausbruch, fibrillären Zuckungen und schließlich zu Krämpfen und tiefem Coma kommt. Solche Untersuchungen an einem reichen Krankengut hat Sakel[21]) veröffentlicht, wo er bei schizophrenen Patienten allerdings hauptsächlich die Wirkung des Insulinschocks auf die Psyche berücksichtigt. Von den 10 Kurven, die er über systolische Blutdruckänderung bringt, zeigen 5 einen Blutdruckanstieg, 3 eine Senkung und 2 einen uncharakteristischen Verlauf, von den Pulskurven dagegen 5 eine Senkung und nur 3 einen Anstieg, meist vor Erregungen oder epileptiformen Krämpfen.

19) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 96, 1935.
20) Dissertation Kiel 1931.
21) s. o.

Doch scheinen mir diese Ergebnisse noch zu wenig einheitlich, um daraus ein Gesetz zu machen, aus dem Verhalten des Kreislaufs die Wirkung der Insulindosis und den Verlauf des Schocks vorherzusagen. Die Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Wirkung eines noch so tiefen Schocks völlig reversibel ist bei kreislaufgesunden Menschen, selbst wenn das Coma ungewöhnlich lange besteht und erst sehr spät mit Traubenzucker unterbrochen wird. Nach Traubenzuckerzufuhr setzt dann erstaunlich schnell ein Ausregulieren der Erscheinungen ein, was nicht auf der osmotischen Wirkung des Zuckers allein beruhen kann, denn Bürger und Baur[22]) haben bei intravenöser Zuckerinjektion bei Kaninchen immer nur einen geringfügigen Anstieg des Blutdrucks von wenigen mm Hg gesehen.

So lag nun die Frage nahe, ob tatsächlich ein Parallelismus zwischen Blutzucker- und Blutdrucksenkungen besteht, wie ihn Sakel annimmt, oder ob ihr Verhalten in gewissem Grade unabhängig voneinander ist, und schließlich, ob die erhaltenen Kreislaufänderungen wirklich auf das Insulin als solches zurückzuführen sind.

An 4 schizophrenen Patienten, die nach der gleichen Methode von Sakel behandelt wurden, habe ich die Kreislaufwirkungen des Insulins in 32 Beobachtungen geprüft und am Kaninchen die Wirkung der entsprechenden Menge kristallinischen Insulins verfolgt. Besonders habe ich neben dem systolischen auch den diastolischen Blutdruck berücksichtigt und gleichzeitig die Pulsfrequenz und in den meisten Fällen auch den Blutzucker bestimmt. Unter den klinischen Symptomen habe ich auf die ersten hypoglykämischen Zeichen geachtet wie Hungergefühl, Blaßwerden, Schweißausbruch, Müdigkeit, die oft bis zum Hinschlummern in das Coma führt (sog. „nasser Schock“ nach Sakel), sowie auf muskuläre Unruhe, die sich zunächst meist als fibrilläre Zuckungen darstellte und

22) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1926, 49, S. 147.

oft in ausgesprochenen Erregungszustand und selbst epileptiforme Krämpfe überging. Der Blutzucker wurde anfangs meist stündlich, bei Eintritt der ersten hypoglykämischen Zeichen auch halb- bis viertelstündlich und einige Zeit nach der Traubenzuckerzufuhr noch einmal bestimmt. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden regelmäßig alle 15 Minuten, häufig auch alle 5 bis 10 Minuten gemessen. Die Insulindosen schwankten zwischen 60 bis 120 E je nach der individuellen Ansprechbarkeit. Dabei wurde Insulin „Hoechst" verwandt, das meist intramuskulär, in einzelnen Fällen auch subcutan gespritzt wurde. Die Unterbrechung des Schocks geschah mit 25 % Traubenzuckerlösung, die, wenn es möglich war, zu trinken gegeben wurde, sonst aber mit der Nasensonde oder intravenös zugeführt wurde.

Von den 32 Beobachtungen sind 28 an mehr oder weniger tiefen Schockwirkungen gemacht, und 8 mal handelt es sich um Bestimmungen nachmittags, nachdem der Patient auch vormittags schon einen Schock durchgemacht hatte.

Ergebnisse.

1. Pat. W., 38 Jahre alt.

Bei dieser Patientin, die sehr zu hysterischen Reaktionen neigt, sah ich häufig Erregungszustände, die sich bis zu epileptiformen Krämpfen mit Amnesie steigerten. Über die 8 Untersuchungen gebe ich zusammenfassend die nebenstehende Tabelle 1 wieder.

Der systolische Blutdruck fiel 5 mal ab und blieb 2 mal nahezu unverändert (Versuch drei und sieben). Der diastolische Druck zeigte immer einen deutlichen, und nur einmal (Versuch 7) einen geringeren Abfall. Dadurch vergrößerte sich die Amplitude in allen Fällen (durchschnittlich um 25 mm) und wurde nur einmal während einer heftigen Erregung in Versuch 6 kleiner. Der Puls zeigte meist auch einen deutlichen Abfall, blieb einmal (Versuch 2) aber auch unverändert

Tabelle 1. (Pat. W.)

	Insulin E i. m.	Puls	Diff.	Zeit	Blutdruck mm Hg. systol.	Diff.	Zeit	diastol.	Diff.	Zeit	Amplitude	Diff.	Zeit	Blutz. mg%	Diff.	Zeit	25 % Dextrose lös. i. v. ccm	Zeit	Hypoglyk. Zeichen (Zeit)
1. Vers. A	90	79	—23	165	130	—40	165	80	—50	165	40	+30	135	—	—	—	40	180	epil. Kr. (180)
S		56			90			30			70			—					
2. Vers. A	60	62	—4	150	115	—15	105	70	—35	170	45	+20	170	95	—57	180	40	180	Hunger (120)
S		58			100			35			65			38					
3. Vers. A	80	66	—16	130	100	—5	60	60	—25	140	35	+25	120	93	—66	150	40	150	Müdigkeit (90)
S		50			95			35			60			27					
4. Vers. A	80	68	—13	175	110	—15	55	70	—30	115	30	+35	115	93	—54	135	40	140	fibr. Zuck. (115)
S		55			95			40			65			39					
II. A	80	78	+24	90	120	—10	70	70	—25	155	50	+30	160	—	—	—	40	160	fibr. Zuck. (150)
5. Vers. S		102			110			45			80			—					
6. Vers. A	60	74	—24	55	110	—15	75	70	—10	25	45	—20	120	97	—63	135	40	150	blaß (75)
S		55			95			60			25			34					erregt (130)
7. Vers. A	60	82	—22	25	100	—5	55	60	—5	105	40	+10	130	—	—	—	40	150	blaß (70)
S		60			95			70			30			—					
					105			55			50								
II. A	60	64	+22	90	110	+30	140	55	—15	65	55	+35	140	—	—	—	40	150	Erreg. und krampfhafte Zuck. (130)
8. Vers. S		86			140			40			90			41					

A = Anfangswert. S = Schlußwert. II. = Nachmittagsbestimmung. Diff. = Differenz.
Zeit = Minuten nach der Insulin-Injektion.

Kurve 1: Blutdruck, Puls u. Blutzucker im Insulinschock. 2. Versuch, Pat. W. am 1. 9. 1936.

Kurve 2: Blutdruck, Puls u. Blutzucker im Insulinschock. 8. Versuch, Pat. W. am 18. 9. 1936.

und zeigte ebenso wie der Blutdruck bei muskulärer und psychischer Unruhe einen Anstieg (Versuch 5 und 8).

Als charakteristische Kurve für den Abfall sämtlicher Werte möge an dieser Stelle die Kurve 1 von Versuch 2 wiedergegeben werden und als typisches Beispiel weniger für die Insulinwirkung als für die Wirkung von psychischen Erregungen auf den Kreislauf (vielleicht vermehrte Adrenalinausschüttung?) die Kurve 2 von Versuch 8.

2. Pat. M., 24 Jahre alt.

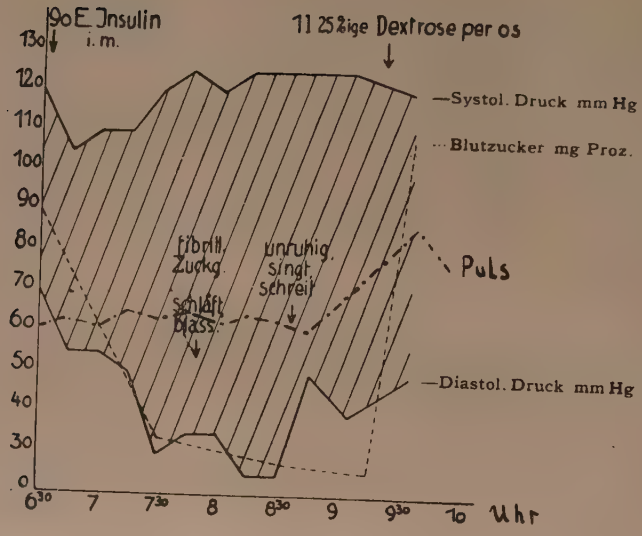
Bei dieser Patientin traten oft ganz besonders deutlich die charakteristischen hypoglykämischen Zeichen auf wie Blässe, oft eine ausgesprochene periorale Blässe, Schwitzen, das besonders an den Handflächen begann, und fibrilläre Zukkungen besonders an der Oberlippe und den Mundwinkeln. Einmal, bei Versuch 11, trat ein „nasser Schock“ ein. Bei den sieben Versuchen sind 2 mal (in Versuch 12 und 13) keine hypoglykämischen Symptome aufgetreten, bei Versuch 13 ließ sich sogar ein Ausregulieren des Blutzuckers nachweisen.

Der systolische Blutdruck verhält sich in diesem Falle nicht so einheitlich wie bei der ersten Patientin. Er zeigt nur einmal, im Versuch 11, eine deutliche Senkung von 40 mm Hg, dagegen 2 mal eine Steigerung von 25 mm Hg (Versuch 10 und 14) und im übrigen einen uncharakteristischen Verlauf. Der diastolische Druck aber ist auch hier in jedem Fall gesunken, selbst da, wo es nicht zum Ausbruch eines Schocks kam, um durchschnittlich 30 mm Hg in durchschnittlich 98 Minuten. Die Amplitude zeigt eine noch erheblichere Vergrößerung als im ersten Fall mit durchschnittlich 35 mm. Der Puls ist in der Regel gestiegen, nur 2 mal abgesunken (Versuch 10 und 11) und wies zeitweise eine Arrhythmie auf. Erheblich sind in diesem Fall auch die Blutzuckersenkungen um durchschnittlich 73 mg %, die zweimal extrem niedrige Werte von 20 und 12 mg % (Versuch 10 und 11) ergaben, die mit dem Verfahren von Hagedorn und Jensen wohl kaum richtig erfaßt werden konnten.

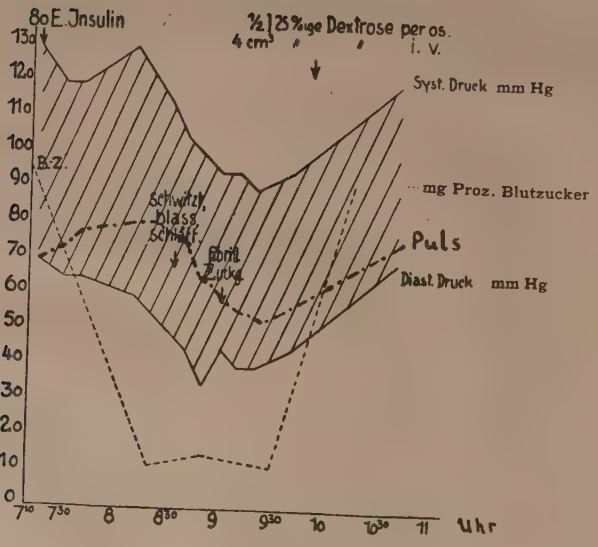
Tabelle 2. (Pat. M.)

		Insulin E i. m.	Blutdruck mm Hg: Puls	Diff.	Zeit	systol.	Diff.	Zeit	diastol.	Diff.	Zeit	Amplitude	Diff.	Zeit	Blutz. mg%	Diff.	Zeit	Dextr. peroral ccm	Zeit	Hypoglyk. Zeichen (Zeit)
9. Vers.	A	90	61	+11	155	120	—	—	70	−45	105	50	+50	105	90	−64	165	1000	170	fib. Zuck. (90)
	S		72			105			25			100			26					blaß (105)
						125														Unruhe (135)
10. Vers.	A	80	82	−14	110	125	+25	95	65	−30	110	60	+35	110	93	−73	120	750	125	Schwitz. (65)
	S		68			150			35			95			20					Erreg. (85)
																				hft. Zck. (120)
11. Vers.	A	80	70	−18	130	130	−40	125	70	−35	95	70	−20	120	97	−76	140	500	145	blaß (80)
	S		52			90			35			50			12			4 i. v.		schw., schläft
																				fib. Zck. (115)
12. Vers.	A	80	66	+48	140	135	—	—	80	−40	120	55	+50	140	136	−104	160	1000	160	schwitzt (130)
II.	S		114			125	+10		40			105			32					**kein** Schock
						145														
13. Vers.	A	60	86	—	—	135	−5	—	60	−15	45	70	+15	45	113	−61	120	875	145	**kein** Schock
II.	S		70			130			45			85			52					
			88												65					
14. Vers.	A	60	60	+26	145	105	+25	100	60	−35	90	45	+55	90	86	−62	60	875	130	blaß, schlapp (70)
	S		86			130			25			100			24					fib. Zuck. (90)
															34					
15. Vers.	A	60	68	+8	120	110	+5	—	35	−15	120	75	+15	120	—	—	—	875	145	
	S		76			115			20			90			—					

A = Anfangswert. S = Schlußwert. II. = Nachmittagsbestimmung. Diff. = Differenz.
Zeit = Minuten nach der Insulin-Injektion. Dextr. = 25% Dextroselösung.



Kurve 3: Blutdruck, Puls und Blutzucker im Insulinschock. 9. Versuch. Pat. M. 29. 8. 1936.



Kurve 4: Blutdruck, Puls und Blutzucker im Insulinschock. 11. Versuch. Pat. M. 10. 9. 1936.

Die Ergebnisse der 7 Versuche (9 bis 15) sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und die Kurven von Versuch 9 und 11 als besonders charakteristisch wiedergegeben.

III. Pat. K., 38 Jahre alt.

In diesem Fall trat im Verlauf der Hypoglykämie oft ein heftiger Erregungszustand auf, sodaß man Mühe hatte, die intravenöse Traubenzuckerspritze zu machen. Demzufolge ist die Pulsfrequenz 3 mal von den fünf Versuchen sofort und in Versuch 20 nach einem Absinken in der ersten halben Stunde angestiegen. Nur in Versuch 16, wo die Patientin ruhig war und langsam in den „nassen Schock" hineinschlummerte, ist sie abgesunken. Dabei ist auch der systolische Blutdruck abgefallen, während er in einem Fall (Versuch 18) bei starker Erregung deutlich angestiegen ist und in 2 Versuchen sogar 2 Phasen erkennen läßt, wo im Augenblick der Erregung der Blutdruck ansteigt, nachdem er vorher abgefallen war (Versuch 20), oder nach einer solchen Erregungswelle erst sinkt (Versuch 19). Der diastolische Druck ist 2 mal abgefallen, einmal bei Anstieg aller Kurven auch gestiegen (Versuch 18), aber dabei doch deutlich hinter dem systolischen Anstieg zurückgeblieben, sodaß sich die Amplitude auch in diesem Fall sehr vergrößert hat. In Versuch 19 und 20 zeigt er entsprechend dem systolischen Druck 2 Phasen. Die Amplitude hat sich in 3 Versuchen vergrößert um durchschnittlich 32 mm und ist nur in einem Fall (Versuch 16) kleiner geworden, weil der diastolische Druck nicht in dem Maße absinkt wie der systolische.

In Tabelle 3 sind die 5 Versuche (16 bis 20) zusammengestellt und als Beispiel die Kurve 5 von Versuch 16 wiedergegeben.

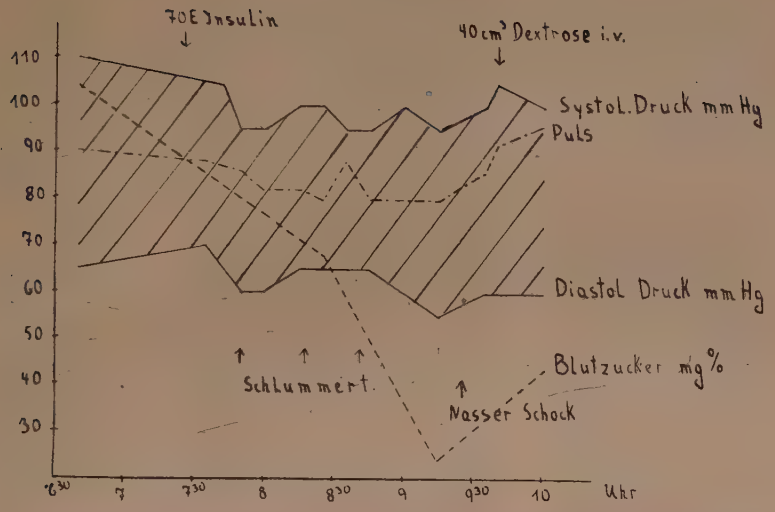
IV. Pat. T., 26 Jahre alt.

Dieser Patient, der sehr kräftig gebaut war, mußte immer mit ganz besonders hohen Insulindosen behandelt werden, und

Tabelle 3. (Pat. K.)

		Insulin E i. m.	Puls	Diff.	Zeit	Blutdruck mm Hg systol.	Diff.	Zeit	diastol.	Diff.	Zeit	Amplitude	Diff.	Zeit	Blutz. mg%	Diff.	Zeit	Dextr. i. v. ccm	Zeit	Hypoglyk. Zeichen (Zeit)
16.Vers.	A	70	90			110			65			45			104					
	S		80	−10	60	95	−15	25	55	−10	70	30	−15	70	24	−80	110	40	135	nass. Schock (130)
17.Vers.	A	80	70			100			65			35			106					
	S		84	+14	135	95	−5	20	50	−15	135	45	+10	135	22	−84	115	40	150	starke Erregung (140)
18.Vers.	A	80	68			90			60			30			93					schlum. (75)
	S		100	+32	135	130	+40	135	70	+10	125	65	+35	135	31	−62	135	40	145	schwitzt(105) stark err. 105
19.Vers.	A	60	68			100			65			35			—					stark erregt
	S		96	+28	125	120	+20	70	75	+10	70	55	+20	105	—	—	—	40	160	(50)
						105	−15	155	60	−15	105									
20.Vers.	A	60	100	−12	30	120			70			50			—					
II.	S		88	+20	100	95	−25	40	55	−15	40	35	−15	85	—	—	—	40	160	erregt (40)
			108			120		130	70		130	50		100	99					

A = Anfangswert. S = Schlußwert. II. = Nachmittagsbestimmung. Diff. = Differenz.
Zeit = Minuten nach der Insulin-Injektion. Dextr. = 25 % Dextroselösung.



Kurve 5: Blutdruck, Puls und Blutzucker im Insulinschock. 16. Versuch. Pat. K. 9. 9. 1936.

trotzdem entwickelten sich die hypoglykämischen Symptome viel langsamer als in den drei vorhergehenden Fällen. Der Blutzucker ist auch niemals so tief abgesunken wie bei den weiblichen Patienten. In 5 Versuchen kann man sogar ein allmähliches Ausregulieren des Zuckerspiegels sehen (Versuch 22, 23, 26, 30 und 31). Jedesmal tritt aber der hauptsächliche Blutzuckersturz schon in der ersten Stunde auf, während dann der Wert ungefähr beibehalten wird, und nur einmal sinkt er langsam über 3 Stunden hin in Versuch 27, in dem keine hypoglykämischen Zeichen und kein Schock auftraten. Bei den Nachmittagsbestimmungen war der Ausgangswert jedesmal erstaunlich hoch, weil wohl die Mittagspause nach der Unterbrechung des Morgenschocks und der kohlehydratreichen Mahlzeit zu kurz war. — Bei jeder Untersuchung schwitzte der Patient sehr erheblich. — Durchweg ist bei ihm die Pulsfrequenz gestiegen um durchschnittlich 26 Schläge und nur einmal, in Versuch 29, gesunken. Der systolische Blutdruck

ist auch in fast jedem Fall gestiegen, ist nur in Versuch 27 uncharakteristisch und sinkt in Versuch 25 in der ersten halben Stunde ab, um dann erst über den Ausgangswert anzusteigen. Der diastolische Blutdruck ist wieder einheitlich abgesunken um durchschnittlich 24 mm Hg, und die Amplitude ist auch in allen Fällen größer geworden, durchschnittlich um 39 mm.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die 12 Versuche, und die Kurve von Versuch 24 ist ein Beispiel für eine tiefe Schockwirkung.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß in 37,5 % der Fälle ein systolischer Blutdruckabfall besteht, sonst aber eine Steigerung (50 %), die in 34,4 % auf Zuckungen, muskuläre Unruhe und Erregungen zurückzuführen ist. Der diastolische Druck ist konstant, mit 2 Ausnahmen, gefallen, und dabei ist die Amplitude durchweg, in 87,5 % der Fälle, vergrößert um durchschnittlich 33,6 mm. Die Pulsfrequenz ist in 59,4 % angestiegen, davon in 28 % infolge von Erregung.

Aus alledem sieht man, daß der systolische Blutdruck sich nicht einheitlich verhält und im hohen Maße abhängig ist von einer psychischen und motorischen Unruhe. In 14 Fällen konnte ich nach einem Absinken in der ersten halben Stunde um durchschnittlich 8,4 mm Hg bei Einsetzen der Erregung einen deutlichen Wiederanstieg des systolischen Blutdrucks oft bis über den Ausgangswert hinaus beobachten. Ebenso geht die Pulskurve dem psychischen Verhalten parallel und steigt bei den Erregungszuständen an. Wir müssen hier also eine indirekte Schockwirkung annehmen, da das autonome Nervensystem in seiner Erregbarkeit während der Hypoglykämie wohl besonders labil ist. Daß es sich dabei um eine Adrenalinausschüttung handelt, ist wohl kaum anzunehmen, da der Blutzucker ja weiter absinkt und nur in 6 Fällen spontan ausreguliert wurde. Der diastolische Blutdruck zeigt aber dauernd ein ausgesprochen gesetzmäßiges Verhalten, ein Absinken parallel der Blutzuckerkurve, und geht nach Trauben-

Tabelle 4. (Pat. T.)

		Insulin E subc.	Puls	Diff.	Zeit	Blutdruck mm Hg systol	Diff.	Zeit	diastol.	Diff.	Zeit	Amplitude	Diff.	Zeit	Blutz. mg%	Diff.	Zeit	Dextr. peroral ccm	Zeit	Hypoglyk. Zeichen (Zeit)
21. Vers.	A	110	64	+34	185	115	+25	175	70	−15	120	45	+35	175	92	−45	135	1000	210	blaß (90)
	S		98			140			55			80			47					schwitzt (120) Zuckungen (160)
22. Vers.	A	115	64	+28	135	115	+20	165	70	−25	200	45	+45	200	84	−46	60	1000	210	blaß, müde (60), Durst (75)
	S		92			135			45			90			38 47					Schwitzen (120), Zuckung. (160)
23. Vers.	A	110	70	+26	150	115	+15	165	75	−25	165	40	+35	165	92	−44	140	1000	210	**keine** Symptome
	S		96			130			50			75			48 50					
24. Vers.	A	120	66	+22	225	115	+20	150	65	−45	210	50	+55	150	79	−43	235	1000	240	blaß, schwitzt (75)
	S		88			135			20			105			36			10 i. v.		Erregung (220), tiefer Schock
25. Vers.	A	100	82	+22	140	130	−10	30	55	−20	140	75	+30	140	173	−141	145	1000	150	schwitzt (135)
II.	S		104			120 150	+30	140	35			105			32					Coma (145) „nasser Schock“
26. Vers.	A	120	68	+44	165	105	+25	90	60	−10	150	45	+35	150	83	−47	60	1000	195	Hunger (30), Durst (100)
	S		112			130			50			80			36 43					erregt (165)
27. Vers.	A	110	94	+8	165	120	−5	120	55	+20	180	65	−20	180	182	−123	180	1000	185	**keine** Symptome
II.	S		102			115			75			45			59					
28. Vers.	A	120	66	+38	210	110	+30	185	60	−25	210	50	+50	210	72	−34	125	1000	230	schwitzt (100)
	S		104			140			35			100			38					
29. Vers.	A	115	92	−10	155	125	+15	200	65	−20	200	60	+35	200	186	−158	200	1000	200	blaß, schwitzt (185)
II.	S		82			140			45			95			28					
30. Vers.	A	120	66	+28	120	110	+20	180	70	−25	165	40	+40	165	79	−48	135	1000	250	schwitzt stark (135)
	S		94			130			45			80			31 38					fibril. Zuck. (180), Erreg. (225)
31. Vers.	A	120	72	+16	120	115	+20	120	65	−15	105	50	+35	120	75 31	−44	75	1000	210	blaß, schwitzt stark (185)
	S		88			135			50			85			39 32					fibril. Zuckungen (185)
32. Vers.	A	100	80	+12	165	125	+10	195	65	−25	195	60	+35	195	224	−195	210	1000	215	sehwitzt stark (195)
II.	S		92			135			40			95			29					blaß (200)

A = Anfangswert. S = Schlußwert. II. = Nachmittagsbestimmung. Diff. = Differenz.
Zeit = Minuten nach der Insulin-Injektion. Dextr. = 25 % Dextroselösung.

Kurve 6: Blutdruck, Puls und Blutzucker im Insulinschock. 24. Versuch. Pat. T. 25. 9. 1936.

zuckerzufuhr auch sofort wieder auf den Ausgangswert zurück. Hierbei muß man wohl eine unmittelbare Einwirkung auf die Gefäße annehmen, entweder direkt durch das Insulin oder durch die Hypoglykämie.

Die Blutdruckmessungen wurden mit dem Sphygmomanometer von Riva-Rocci mit der von v. Recklinghausen angegebenen Manschette und einem Federmanometer durch Auskultation des Pulses vorgenommen. Diese Methode bringt allerdings geringe Ungenauigkeiten mit sich, besonders dadurch, daß man mit dem Manschettendruck gleichzeitig den Blutdruck in den Arterien, sowie auch den Widerstand der Arterienwand (De Vries Reilingk)[23]) überwinden muß und als systolischen Druck bestimmt. Diese Wandspannung nimmt in

23) Die Blutdruckmessung, München 1918.

der Systole zu, und das Maximum des abzulesenden Druckes ist am Ende der Systole erreicht. Eine verminderte Wandspannung wird auf den maximalen Blutdruck aber nur wenig Einfluß haben, da die systolische, vom Herzen ausgeworfene Blutmenge in normaler Pulswelle an die Arterienwand anschlägt. Außer diesen beiden Faktoren, systolische Blutmenge und Spannung der Arterienwand spielt aber für das Zustandekommen des systolischen Druckes der Abfluß in das Kapillargebiet eine Rolle. Bei erschwertem Abfluß kommt es zum Hochdruck und umgekehrt bei Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren zu Blutdrucksenkung. Das zeigten auch Koch und Nordmann [24]) im Tierversuch, wo sie mikroskopische Beobachtungen am Blutkreislauf anstellten mit gleichzeitiger Verzeichnung des Blutdrucks und bei Weiterwerden der Strombahn einen Druckabfall sahen. Allerdings muß bei einer solchen Wirkung von den Arteriolen und Kapillaren auf den Blutdruck nach Durig [25]) der Gesamtquerschnitt der Gefäße verändert sein. Etwas anders liegen die Dinge beim diastolischen Druck, der ja den geringsten Druck, der dauernd im arteriellen Gefäßsystem herrscht, angibt. Bei Herabsetzung der Spannung oder Verminderung des peripheren Widerstandes wird er erheblich absinken.

So kann man sich nun auch die Insulinwirkung vorstellen, die im Sinne einer Vagotonie den Widerstand im großen Kreislauf vermindert und die Wandspannung in den Arterien herabsetzt als Folge eines verminderten Tonus der Vasokonstriktoren. Dabei müßte dann eine Tonuserhöhung in den Coronararterien stattfinden, wie sie tatsächlich Hochrein [26]) annimmt.

Bei solchen Verhältnissen müßte der Blutdruck systolisch und diastolisch absinken, wie es auch der Fall ist. Besonders

---

24) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 61, 1928.

25) Über Blutdruck und Blutdruckmessung, Leipzig 1932, S. 75.

26) s. o.

aber muß er diastolisch absinken, da ja die Blutmenge, die vom Herzen ausgeworfen wird, schnell abfließt, und bei der gleichzeitig verminderten Wandspannung der Minimaldruck in den Arterien nur als sehr niedrig zu messen ist. Bleibt dann bei genügender Herzkraft das systolische Blutdruckmaximum relativ höher, so ist die Amplitude gesteigert, wie es Friedr. Müller[27]) auch in Bezug auf den Blutdruck im Fieber erklärt.

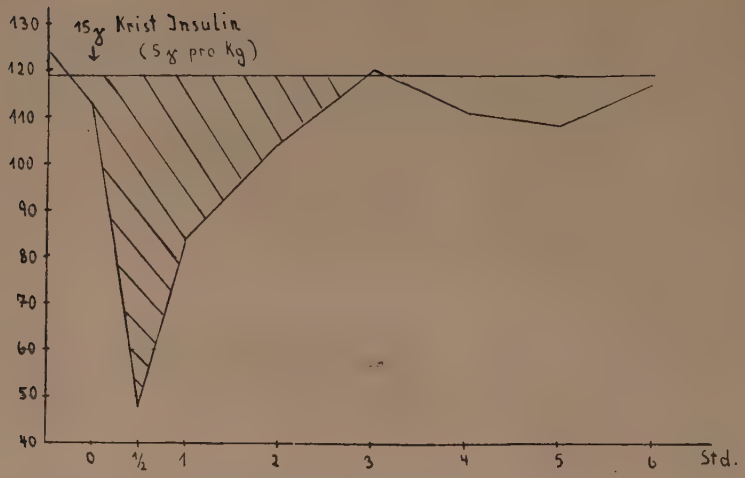
Wir können also eine direkte Einwirkung auf den Gefäßtonus annehmen, was z. T. auch aus der Erfahrung erhellt, daß intravenöse Spritzen oder Blutentnahmen im Stadium des hypoglykämischen Comas oft erhebliche Schwierigkeiten bieten infolge des allgemeinen Venenkollapses. Durch diese Tonusänderung ist wohl auch ein schnelleres Einströmen in den hauptsächlichen Wirkungsort des Insulins, den Muskel, bedingt.

Nun bestand für mich aber noch die Frage, ob tatsächlich das Insulin selbst derart auf den Kreislauf einwirkt, oder ob trotz der von Vömel nachgewiesenen Reinheit des Insulins „Hoechst" doch bei Überdosierung irgendwelche Verunreinigungen störend wirken. Deshalb untersuchte ich die Wirkung von kristallisiertem Insulin auf den Blutdruck von Kaninchen und benutzte dazu das Insulin „Bonn", und zwar in Form der reinsten, brucinfreien Fraktion Nr. 22, die nach dem Verfahren von Abel und Best von Frl. Dr. Stallmann bei uns hergestellt wurde und in der von Bürger und Kohl angegebenen Phosphatpufferlösung verwandt wurde.

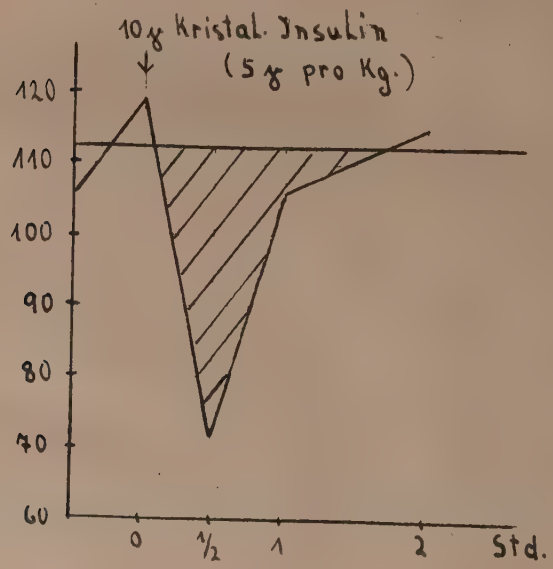
In 2 Vorversuchen habe ich diese Fraktion, die neu hergestellt war, nach dem Standardisierungsverfahren von Kohl[28]) mit der Flächenwertmethode geprüft und die gleichen Ergebnisse bei Anwendung von 5 γ kristall. Insulin pro kg Testtier erhalten. (Kurve 7 und 8).

---

27) Taschenbuch der Med. klin. Diagnostik, München 1935, S. 89.
28) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 182, S. 550 (1936).



Kurve 7. Kaninchengewicht: 2500 g.
5 γ kristal. Insulin (Fraktion Nr. 22) pro kg.



Kurve 8. Kaninchengewicht: 1940 g.

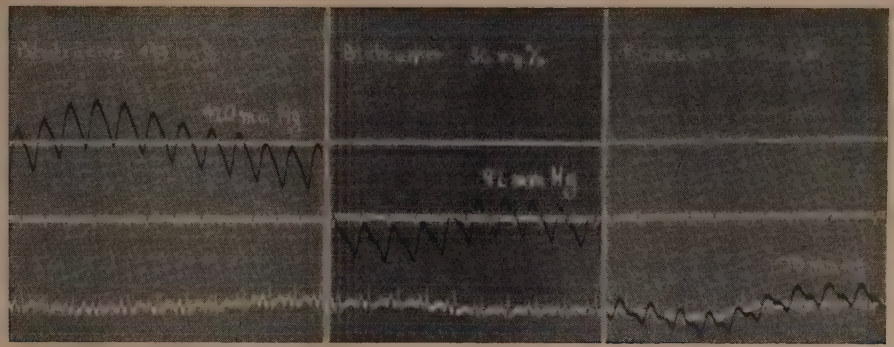
Kurve 7 und 8: Standardisierung von kristal. Insulin „Bonn" nach der Flächenwertmethode.

Im Hauptversuch habe ich an einem Kaninchen in Somnifen-Narkose die Art. carotis freigelegt und eine kleine paraffinierte Venüle eingebunden, die das Ende eines Druckschlauchsystems war. Das System war ganz mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aufgefüllt und war am anderen Ende mit einer Gummimembran verschlossen, die ein Spiegelchen trug. Der von hier aus von einer Spaltlampe reflektierte Lichtstrahl wurde photographiert, und gleichzeitig wurde dabei auch ein EKG in 3 Ableitungen geschrieben. Mit dem System stand ferner ein U-förmig gebogenes Quecksilbermanometer in Verbindung, auf dem der absolute Wert des mittleren Bluttdrucks in mm vor und nach dem Versuch abgelesen wurde. Während des Versuches war es aber mit einer Klemme abgesperrt, um die Trägheit der Quecksilbersäule auszuschalten.

Das Tier stand also mit seinem arteriellen Blutkreislauf direkt in Verbindung mit dem System und übertrug seine Blutdruckschwankungen auf diese Flüssigkeitssäule von Magnesiumsulfat. Damit kein Magnesiumsulfat ins Tier hineinlief und es töten konnte, war gleich vor das Tier ein U-förmig gebogenes Glasstück eingeschaltet, sodaß das spezifisch leichtere Blut nicht über das erste Knie des Rohres hinausströmen konnte und so dem Magnesiumsulfat unbeschränkt Platz machen konnte.

Dem Tier wurde dann, nachdem es so operiert war und wir den ersten Operationsschock abgewartet hatten, kristallisiertes Insulin in der Menge von 20 γ pro kg Körpergewicht intravenös gespritzt. Alle 10 bis 15 Minuten habe ich nun eine Kurve geschrieben und alle 20 bis 30 Minuten auch den Blutzucker bestimmt.

Die Ergebnisse meiner beiden Versuche zeigten genau wie die von Dr. Heinrich fortgesetzten Untersuchungen ein deutliches Absinken des Blutdrucks, im ersten Versuch von 110 auf 65 mm Hg und im zweiten Versuch von 120 auf 70 mm Hg. Diese Werte wurden mit dem eingeschalteten Quecksilbermanometer direkt bestimmt.



vor der Insulin-Injektion ↑ 36 Min. später 60 Min. später

Injektion von
kristal. Insulin.
(20 γ pro kg Tier)

Kurve 9.

Die Kurve 9 zeigt das Absinken des Blutdrucks von 120 auf 70 mm Hg in 60 Minuten nach einer Injektion von 20 γ kristallinischem Insulin pro kg Tiergewicht und bei einem Blutzuckersturz von 76 mg %.

Die Untersuchungen am Kaninchen sind deshalb wohl als eindeutig anzusehen, weil bei dem narkotisierten Tier alle psychischen Wirkungen fortfallen und die Somnifen-Narkose nach Bürger und Kramer [29]) weder den Blutzuckerspiegel noch den Bludruck verändert.

Zusammenfassung.

Durch diese Untersuchungen hat sich also herausgestellt, daß dem Insulin selbst, und nicht nur den Begleitsubstanzen, eine Kreislaufwirkung anhaften muß. Durch die schwere Stoffwechseländerung, wie sie in der Hypoglykämie bei dem tiefen Blutzuckersturz besteht, muß ja die Versorgung der Gewebe leiden und damit eine Änderung im Tonus der Gefäße, besonders der Arteriolen und Kapillaren, stattfinden. Neben diesen peripheren Wirkungen, die nach allem Vorausgesagten sicher anzunehmen sind, kann aber noch eine zentrale Wirkung bestehen über das Vasomotorenzentrum, das in seiner Ernährung durch die Hypoglykämie leidet.

Wir müssen also dem reinen, kristallinischen Insulin eine direkte Kreislaufwirkung zuschreiben und damit all den Autoren zustimmen, die vor Insulinanwendung bei Kreislaufgeschädigten Patienten warnen. Jedenfalls ist bei diesen eine hochgradige Hypoglykämie zu vermeiden.

---

29) Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 61, 449. 1928. s. Anm. 13.

Herrn Sanitätsrat Dr. Wilhelmy von der Hertz'schen Kuranstalt in Bonn danke ich für die Freundlichkeit, die Beobachtungen an seinen Patienten durchführen zu können.

Herrn Professor Dr. Bürger danke ich auch an dieser Stelle recht herzlich für die Überlassung des Themas und die Anregung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf.

Am 16. Februar 1912 wurde ich, Gertrud Böse, in Hagen-Haspe als Tochter des Rechtsanwalts und Notars Dr. Rudolf Böse und seiner Ehefrau Magdalene, geborene Witte, geboren. 4 Jahre besuchte ich die Volksschule in Hagen-Haspe und 7 Jahre das Städt. Lyzeum. Nach 3jährigem Besuch des Städt. Reform-Realgymnasiums in Hagen-Haspe machte ich Ostern 1932 dort mein Abitur. Die vorklinischen Semester absolvierte ich in Rostock, Breslau und Freiburg und legte dort im Oktober 1934 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester verbrachte ich in Münster und Bonn und bestand im W. H. 1937/38 das medizinische Staatsexamen in Bonn.